

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-108123- -00006-0000

Fecha: 2015-08-18 16:37:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 25

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-ORYZON GENOMICS, S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1".-Clase C07D 213/74.-Expediente número 14-108.123.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 26 de mayo de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **5244** en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define los novedosos compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1), los cuales son el objeto de la presente

invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ha sido modificada en la definición de los sustituyentes de la fórmula I para restringir significativamente el alcance de la materia reclamada. Específicamente, se han especificado grupos funcionales particulares para caracterizar los diferentes sustituyentes de la fórmula de acuerdo con las características técnicas de las reivindicaciones dependientes actualmente presentadas. Dichas modificaciones tienen pleno sustento en la combinación y selección de las características técnicas de las reivindicaciones 7 a 28, 31 a 41, 47 a 49 y 53 a 65 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 2:** corresponde a la reivindicación 6 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 3 y 4:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 7 y 8 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, las cuales han sido modificadas para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones de la nueva reivindicación 1.
- **Nuevas Reivindicaciones 5 y 6:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 10 y 11 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, las cuales han sido modificadas para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones de la nueva reivindicación 1.
- **Nueva Reivindicación 7:** corresponde a la reivindicación 12 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 8:** corresponde a la reivindicación 14 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la cual ha sido modificada para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones de la nueva reivindicación 1.
- **Nuevas Reivindicaciones 9 y 10:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 15 y 16 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 11 y 12:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 17 y 18 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, las cuales han sido modificadas para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones de la nueva reivindicación 1.

- **Nueva Reivindicación 13:** corresponde a la reivindicación 22 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la cual ha sido modificada para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones de la nueva reivindicación 1.
- **Nuevas Reivindicaciones 14 a 16:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 24 a 26 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, las cuales han sido modificadas para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones del nuevo pliego reivindicatorio.
- **Nueva Reivindicación 17:** corresponde a la reivindicación 27 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 18:** corresponde a la reivindicación 29 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 19 a 26:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 34 a 41 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 27 a 30:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 43 a 46 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 31:** corresponde a la reivindicación 50 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 32 a 37:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 54 a 59 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 38 y 39:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 61 y 62 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 40 y 41:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 24 a 26 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, las cuales han sido modificadas para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones del nuevo pliego reivindicatorio. Específicamente, se han definido grupos funcionales particulares para el sustituyente R, los cuales encuentran pleno sustento en las líneas 14 a 19 de la página 29 de la descripción.
- **Nueva Reivindicación 42:** corresponde a la reivindicación 65 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

- **Nueva Reivindicación 43:** corresponde a la reivindicación 69 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 44 y 45:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 72 y 73 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 46 a 63:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 76 a 93 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 64:** corresponde a la reivindicación 94 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la cual ha sido modificada para restringir el alcance de la materia reclamada, de acuerdo con las limitaciones del nuevo pliego reivindicatorio. Adicionalmente, la nueva reivindicación incluye la característica técnica de la reivindicación 95 actualmente presentada.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **2 a 5, 9, 13, 19 a 21, 23, 28, 30 a 33, 42, 47 a 49, 51 a 53, 60, 66 a 68, 70, 71, 74, 75 y 95** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 64 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de LSD1 que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un amplio número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. La reivindicación 1 carece de concisión y claridad por las siguientes razones (...) con tales definiciones se pueden presentar diferentes opciones de posibles sustituciones que no permiten reconocer el objeto que se pretende proteger. Por ejemplo cuando el término arilo o alquilo no define el número de átomos que lo conforman. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud*

a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción". Adicionalmente, "Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2 - 5, 7, 9, 10, que emplean también términos ambiguos e imprecisos".

Respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial y tomando en cuenta las sugerencias del señor Examinador, la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que las definiciones de los sustituyentes de la fórmula I han sido significativamente restringidas según una generalización razonable de los compuestos debidamente soportados en los Ejemplos de la memoria descriptiva. Específicamente, dichas modificaciones reflejan el alcance de los compuestos de las nuevas reivindicaciones 47 a 63, lo cual representa una restricción significativa sobre el objeto reclamado y evidencia que el nuevo capítulo reivindicatorio es conciso y claro.

Frente a las específicas objeciones del señor Examinador, en primer lugar me permito señalar que el nuevo pliego reivindicatorio es conciso porque se redujo sustancialmente el número de reivindicaciones independientes, de las cuales ahora sólo se incluye la nueva reivindicación 1 (*que reclama el compuesto de la invención*), la nueva reivindicación 2 (*que reclama la composición farmacéutica que contiene el compuesto invención*) y la nueva reivindicación 64 (*que reclama el proceso para obtener el compuesto de la invención*).

Ahora, de acuerdo a lo descrito en el numeral 3.1 del presente memorial, en la nueva reivindicación 1 se incorporaron las definiciones particulares de los diferentes sustituyentes de las reivindicaciones dependientes, de la siguiente manera:

- ✓ El sustituyente A se modificó de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 31 a 41 actualmente presentadas.
- ✓ El sustituyente B quedó restringido a únicamente hidrógeno y -L-E, eliminando la referencia a R¹.
- ✓ El sustituyente E se modificó de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 57 A 62 actualmente presentadas.
- ✓ El sustituyente L se modificó de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 53 a 56 actualmente presentadas.
- ✓ El sustituyente D se modificó de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 7 a 18 actualmente presentadas.

- ✓ El sustituyente R^1 se modificó de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 47 a 49 actualmente presentadas.
- ✓ El sustituyente R^2 se modificó de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 63 a 65 actualmente presentadas.
- ✓ El sustituyente R^3 se modificó de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 19 a 25 actualmente presentadas.
- ✓ El sustituyente R^4 quedó restringido únicamente a alquilo C_{1-4} .
- ✓ El sustituyente R^5 se eliminó de la fórmula I.
- ✓ Los sustituyentes R^7 y R^8 se modificaron de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 26 a 28 actualmente presentadas.
- ✓ El sustituyente R^9 quedó restringido únicamente a hidrógeno.
- ✓ El sustituyente R^{10} quedó restringido únicamente a alquilo C_{1-4} .
- ✓ Los sustituyentes R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} , se eliminaron de la fórmula I.
- ✓ Los sustituyentes R^w , R^x , R^y y R^z se modificaron de acuerdo con la combinación de las características técnicas de las reivindicaciones 66 a 75 actualmente presentadas.

Frente a las anteriores definiciones, me permito señalar que las restricciones hechas reflejan las estructuras de los diferentes compuestos específicos usados en los ejemplos de la descripción, y por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio constituye la generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados.

A la luz de todo lo anterior, dichas modificaciones definen de manera clara y concisa todos los sustituyentes de los compuestos de fórmula I que son derivados de (hetero)arilciclopropilamina, limitando la extensión del objeto de la invención y logrando la diferenciación de la materia reclamada con los compuestos del estado del arte previo. Consecuentemente, me permito manifestar que se supera completamente las objeciones a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 1 a 3 por una parte y las reivindicaciones 4 y 5 por otra parte reclaman en esencia la misma materia (...) Además en esencia protegen la misma materia de la reivindicación principal 1".*

Sobre este particular me permito señalar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, las reivindicaciones 1 a 5 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

- *"Las reivindicaciones 78 - 93 no son claras porque se reclaman dos objetos diferentes en una misma reivindicación ya que se menciona el compuesto o la composición farmacéutica y por lo tanto se sugiere modificar el preámbulo de las mismas o eliminarlas del pliego reivindicatorio".*

Ante la anterior objeción, en primer lugar me permito muy amablemente resaltar que, debido a que el objeto central reclamado son los compuestos de fórmula I, existe la posibilidad de reivindicar las composiciones farmacéuticas y los procesos de producción dichas compuestos. Frente a esto, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su numeral 2.7.3, menciona que:

"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia" (resaltado fuera del texto).

Por lo tanto, es posible reivindicar las composiciones farmacéuticas que incluyan exclusivamente los compuestos de fórmula I de la nueva reivindicación 1, sin necesidad de ejemplificar su diseño y preparación, y por lo tanto, sin necesidad de especificar sus ingredientes, excipientes y cantidades y/o proporciones específicas de los mismos. De acuerdo con dicha guía, la persona versada en la materia puede diseñar tales composiciones a partir de la información divulgada en la solicitud (*páginas 135 a 144 de la memoria descriptiva*) junto a sus conocimientos en el campo técnico.

Ahora bien, frente a la objeción contra la claridad de las reivindicaciones 78 a 93 (*nuevas reivindicaciones 48 a 63*), me permito aclarar que dichas reivindicaciones hacen directa referencia al compuesto de la nueva reivindicación 1 o a la composición farmacéutica. Es preciso señalar que, en ambos casos, se define apropiadamente el compuesto de la fórmula I, el cual es el objeto directo de la nueva reivindicación 1 y es también comprendido en la composición farmacéutica de la nueva reivindicación 2.

Dichas nuevas reivindicaciones 1 y 2 están interrelacionados en cuanto a que la nueva reivindicación 2 se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la nueva reivindicación 1. En vista de que la nueva reivindicación 2 se refiere directamente a dicho compuesto de la reivindicación 1, es lógico y consistente que las reivindicaciones dependientes se refieran a ambas nuevas reivindicaciones 1 y 2. Es más, me permito manifestar que dichas nuevas reivindicaciones dependientes están claramente redactadas y la confusión de la que habla el señor Examinador no es aparente.

En vista de las anteriores consideraciones, me permito declarar que las nuevas reivindicaciones 48 a 63 están claramente definidas y no hay necesidad de eliminar la referencia a las composiciones farmacéuticas (*puesto que el objeto a reclamar en la presente solicitud es el nuevo compuesto de fórmula I, el cual está comprendido en dicha composición*). Por lo tanto, solicito muy amablemente a ese Despacho retirar las objeciones realizadas al respecto.

- *"La reivindicación 94 no es clara porque 13 menciona un procedimiento pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales o eliminarla del pliego reivindicatorio".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito muy amablemente resaltar que, contrario a lo que señala el señor Examinador, la nueva reivindicación 64 (*correspondiente a la reivindicación 94 actualmente presentada*) define completamente el único paso lógico del proceso para preparar el compuesto de fórmula I de acuerdo con la nueva reivindicación 1.

Es así que el paso de *"hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II (...) en donde A, B, R^w, R^x, R^y, y R^z tienen los significados definidos para el compuesto de la fórmula I en la nueva reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III, en donde D (...)"* es suficientemente claro para caracterizar el proceso que se pretende reclamar.

Adicionalmente, con el fin de brindar mayor claridad a dicha específica etapa lógica del proceso de la nueva reivindicación 64, se ha incluido la característica técnica de la reivindicación 95 actualmente presentada, la cual especifica el "agente reductor" incorporado en dicho proceso.

En vista de que dicho proceso de la nueva reivindicación 64 sólo consta de una etapa lógica, la cual está claramente definida, solicito muy amablemente a ese Despacho retirar la objeción realizada al respecto.

En vista de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de LSD1, dado que se especifican grupos funcionales particulares para los sustituyentes de la fórmula (I), y por lo tanto, se define la invención a través de sus características técnicas esenciales estructurales. En este sentido, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

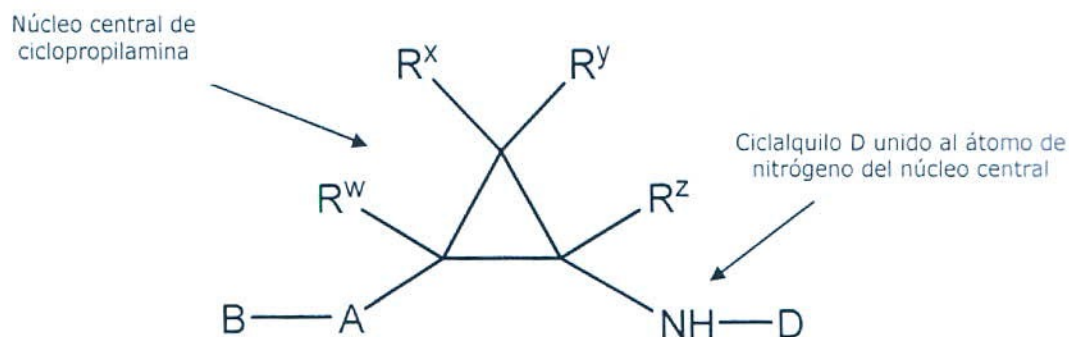
4. UNIDAD DE INVENCION.

De acuerdo con el señor Examinador, la solicitud en cuestión no cumple con el requisito de unidad de invención porque existen 4 grupos inventivos que comprenden características esenciales diferentes, y que por lo tanto no hacen parte de un único concepto inventivo:

- Grupo Inventivo I (reivindicaciones 1 parcialmente y 6 – 95): Compuestos de fórmula I, en donde A es Arilo, B es H y D es un grupo cicloalquilo C₄₋₆ y procedimiento de preparación de los mismos.
- Grupo Inventivo II (reivindicaciones 1 parcialmente y 2): Compuestos de fórmula I, en donde A es heteroarilo, B es H y D es un grupo cicloalquilo C₄₋₆.
- Grupo Inventivo III (reivindicaciones 1 parcialmente y 3): Compuestos de fórmula I, en donde A es Arilo o heteroarilo, B es R1 o -L-E; siendo E un arilo o heteroarilo y D es un grupo cicloalquilo C₄₋₆.
- Grupo Inventivo IV (reivindicación 4 y 5): Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I y de fórmula Ia, en donde A es Arilo, B es H y D es un grupo cicloalquilo C₄₋₆.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con las modificaciones señaladas en los numerales 3.1 y 3.2 del presente memorial, me permito señalar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido a proteger materia que comparte un único concepto inventivo y que por lo tanto cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000.

En efecto, las modificaciones de las nuevas reivindicaciones evidencian que los compuestos reclamados corresponden únicamente a la fórmula I, la cual incluye un específico grupo cicloalquilo D que está sustituido con un grupo R³ y que se encuentra directamente unido al átomo de nitrógeno del núcleo central de ciclopropilamina:



Ahora, la referencia a las fórmulas y compuestos con características diferentes al anterior anillo han sido eliminadas, con lo cual se restringe el alcance de la presente invención a los compuestos particulares derivados de fórmula I, los cuales comparten particularmente el núcleo central de ciclopropilamina y el sustituyente D directamente unido al nitrógeno de la amina de acuerdo con la anterior estructura.

Complementando lo anterior, me permito mencionar que una reclamación Markush será reconocida por tener unidad de la invención, cuando se cumplan los siguientes requisitos:

- (a) Todas las alternativas tienen una propiedad o actividad común; y
- (b) Una estructura común está presente, es decir, un elemento estructural importante es compartido por todas las alternativas.

En este sentido, los compuestos de las nuevas reivindicaciones comparten este elemento estructural significativo y también tienen la actividad común de ser inhibidores de LSD1. En consecuencia, debido a que se cumplen las dos pautas para unidad de la invención, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo único, y por ende, amablemente solicito a ese Despacho retirar la objeción realizada al respecto.

Ahora bien, el señor Examinador agrega que las características de los compuestos del Grupo Inventivo I ya habían sido divulgadas en el estado de la técnica anterior. Ante esto, muy amablemente me permito declarar que la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas de los documentos de la anterioridad, tal y como se demostrará en detalle en los siguientes numerales del presente memorial.

5. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 y 94 actualmente presentadas carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO 2010/084160 (D1)**, el cual es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en dichas reivindicaciones.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en los compuestos de D1 y en sus conocimientos básicos en química heterocíclica, podría proponer la modificación de los enlazadores entre la amina del grupo principal y el cicloalquilo que la sustituye en los mismos compuestos de D1. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente.

Igualmente, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en los procesos de preparación del documento D1 y en sus conocimientos básicos en síntesis orgánica, podría proponer modificar los sustituyentes que acompañan a los grupos nucleofílicos o electrofílicos para alcanzar el objeto de la reivindicación 94 de la presente solicitud de patente.

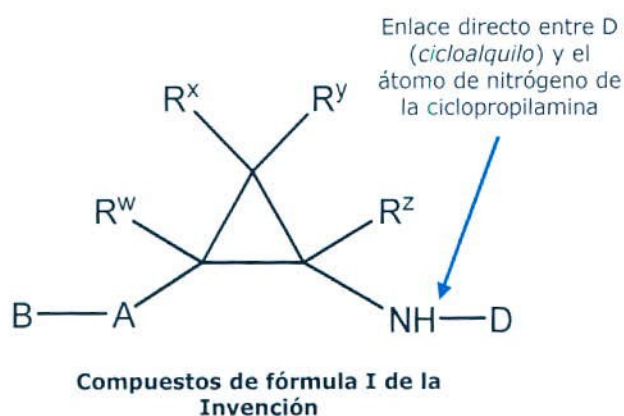
Sin embargo, **frente a las anteriores objeciones me permito manifestar que las enseñanzas del mencionado documento D1 de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con todas y cada una de las definiciones específicas para sus sustituyentes y que a su vez conserven su específica actividad inhibitoria, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador, el documento D1 divulga compuestos de fórmula (I) con actividad inhibitoria de LSD1 y actividad inhibitoria dual para MAO-B y LSD1. Concretamente, el documento D1 presenta alrededor de 79 ejemplos de compuestos derivados de fenilciclopropilamina que tienen actividad inhibitoria de la monoamina oxidasa y que por lo tanto son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades como depresión y enfermedad de Parkinson, entre otras condiciones neurodegenerativas.

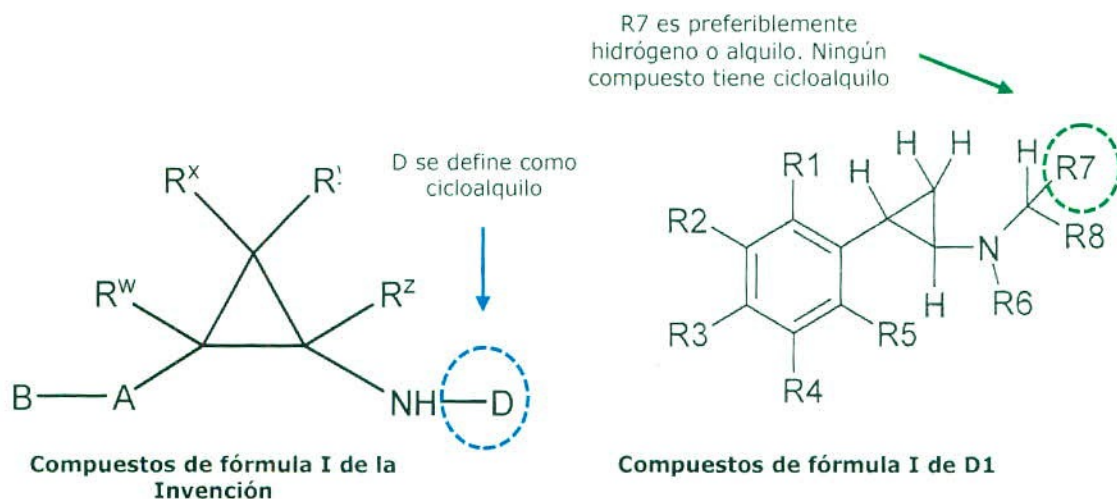
Sin embargo, tras la atenta lectura y revisión de las enseñanzas de dicho documento, me permito resaltar que no existe razón alguna que motive a la persona versada en la materia a obtener los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1. A pesar de que dichos compuestos comprenden una porción de su estructura que es similar a la de los compuestos de la presente invención, **es evidente que existen varias diferencias estructurales significativas entre los compuestos**

derivados de la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1 de la presente invención (y aquellos obtenidos a través del proceso de la nueva reivindicación 64) y los compuestos del documento D1, las cuales se exponen a continuación:

- i) De acuerdo a lo señalado por el señor Examinador, los compuestos de la presente invención tienen un enlace directo entre el nitrógeno de la amina sustituyente y el cicloalquilo del extremo terminal (*ver flecha azul*) mientras que los compuestos de D1 tienen un enlazador $-\text{CH}(\text{R}^8)-$ (*ver flecha roja*). Sin embargo, es preciso aclarar que los compuestos de D1 no tienen un simple enlace de metileno en vez de un enlace directo entre el mencionado cicloalquilo y el ciclopropilamino. En realidad, dicho enlace consiste en un grupo metilo sustituido con R^8 , en donde el sustituyente R^8 es un $-\text{L}$ -heterociclilo o $-\text{L}$ -arilo. Dicho grupo R^8 representa una característica esencial estructural para todos los compuestos de D1, la cual no habría podido ser simplemente omitida por la persona versada en la materia, particularmente sin tener algún incentivo para hacerlo.



- ii) Ahora, los compuestos de la presente invención contiene un grupo cicloalquilo específico D (*ver flecha y círculo azul*), el cual es necesariamente sustituido por un grupo R^3 , mientras que los compuestos de D1 incluyen un grupo R^7 (*en la posición correspondiente al sustituyente D y tal como lo sugiere el señor Examinador en su tabla comparativa*), el cual puede ser, entre otros, "cicloalquilo" (*ver flecha y círculo verde*). No obstante, R^7 puede ser también "hidrógeno" o "alquilo" y se observa que la opción "cicloalquilo" para dicho sustituyente no se enseña como modalidad preferida para D1. Por el contrario, todos los 79 compuestos descritos en los ejemplos de D1, sin excepción, comprenden o un hidrógeno o un metilo como sustituyente R^7 y ninguno de dichos compuestos contiene el grupo "cicloalquilo" como R^7 . Lo anterior también se evidencia con las reivindicaciones dependientes de D1, en donde se especifica que "hidrógeno" es el grupo funcional preferido para R^7 (*reivindicaciones 8 y 15 de D1*).



Adicionalmente, es importante resaltar que el posible "cicloalquilo" del sustituyente R^7 de los compuestos de D1 no puede ser sustituido, particularmente por ninguno de los grupos funcionales definidos para R^3 , tal y como se exige para los compuestos de la presente invención.

De acuerdo con las anteriores observaciones, los compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de la invención no son sólo diferentes en cuanto al tipo de enlace entre el nitrógeno de la ciclopropilamina y el sustituyente de dicho extremo sino también a la naturaleza de los dos sustituyentes asociados a dicha fracción de la molécula. Frente a esto, la persona versada en la materia no habría podido encontrar sugerencia o enseñanza alguna en el documento D1 para motivarla a:

- Escoger específicamente un compuesto que tenga un grupo cicloalquilo definido para R^7 , el cual es la modalidad menos preferida para dicho sustituyente en D1,
- Modificar adicionalmente dicho compuesto, incluyendo exactamente un sustituyente R^3 como se define en las nuevas reivindicaciones de la presente invención para el grupo cicloalquilo R^7 , y
- Omitir el grupo metileno sustituido con R^8 , en donde R^8 es -L-heterociclilo o -L-arilo y en donde dicho grupo está necesariamente presente en todos los compuestos propuestos de D1.

Todo lo anterior implica que la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar varios tipos diferentes de modificaciones a la molécula de fenilciclopropilamina de D1 para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente solicitud. En este sentido, **el documento D1 no brinda ninguna sugerencia acerca de que estas modificaciones deben realizarse con el fin de llegar a obtener compuestos más adecuados, y por lo tanto, la persona versada en la materia no estaría motivada para hacer las modificaciones moleculares necesarias.**

Así las cosas, me permito manifestar que no existe ninguna motivación en los compuestos de D1 para preparar y obtener exactamente los mismos compuestos de la nueva reivindicación 1 y del proceso de la nueva reivindicación 64. Esencialmente, la persona versada en la materia no podría contemplar las anteriores modificaciones de las características del núcleo central de los compuestos de D1 ante la completa ausencia de sugerencias correspondientes en el mismo D1. De igual manera, la persona versada en la materia no podría razonablemente obtener dichos compuestos que son potentes inhibidores de LSD1, de acuerdo con la descripción de la presente invención.

Sin estar sugeridas ni propuestas en ningún documento del estado del arte previo, dichas modificaciones no podrían ser el resultado de un proceso obvio o evidente. Por lo tanto, **me permito resaltar que una persona versada en la materia interesada en proponer compuestos alternativos con actividad inhibitoria para LSD1 de ninguna manera seguiría las enseñanzas del documento D1 para llegar a los compuestos de la presente invención.**

Ahora bien, en su análisis, el señor Examinador resalta que la diferencia de tener un enlace directo entre el nitrógeno de la amina sustituyente y el cicloalquilo del extremo terminal no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención en referencia a su actividad inhibitoria. Por tal motivo, el señor Examinador determina que el problema técnico objetivo a resolver consiste en proporcionar compuestos alternativos que actúen como inhibidores de LSD1.

Como parte de los indicios de nivel inventivo de la presente solicitud, dicho problema técnico no había sido resuelto antes de la invención ya que los documentos existentes en el estado del arte previo divulgan exclusivamente compuestos derivados de fenilciclopropilamina con un enlazador $-CH(R^8)-$ (Documento D1), lo que representa un compuesto con una porción estructural diferente a aquella al compuesto de la presente invención.

En este punto, considero importante resaltar que la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio presenta ciertos indicios como ejemplos de lo que comúnmente se considera inventivo o no para ciertas situaciones. Entre tales indicios de la existencia de la actividad inventiva, se encuentra la posible solución a un problema técnico sin resolver, la simplicidad de la invención, o un efecto técnico sorprendente. Sin embargo, el único requisito fundamental para demostrar nivel inventivo es que la invención no sea obvia ni se pueda derivar de forma evidente.

En este sentido, alternativas que no presenten un efecto técnico mejorado pero si den solución a un problema técnico sin resolver, y lo hagan sin obviedad, gozan de un inequívoco nivel inventivo. Éste es el caso de los compuestos de la presente invención, los cuales mantienen la sorprendente actividad inhibitoria de LSD1, pero constituyen una solución alternativa, dado que en el estado del arte previo no existe documento que revela (hetero)arilciclopropilaminas con un enlace directo entre el nitrógeno de la amina sustituyente y el cicloalquilo del extremo terminal que tengan tal actividad inhibitoria.

Ahora bien, frente al cambio de enlazadores de compuestos conocidos, el señor Examinador también señala que: *"las modificaciones en los sustituyentes o enlazadores de compuestos conocidos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia (...) quien puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes (...) para lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar"*.

Sin embargo, frente a dicha afirmación, **me permito manifestar ante ese Despacho que dicho cambio de enlazadores, el cual consiste en eliminar un grupo funcional relevante para el anillo central de D1, no es una acción obvia, puesto que la persona versada en la materia no podría esperar que la misma actividad inhibitoria de LSD1 se conserve al remplazar dicho enlace, máxime si D1 no revela compuestos que sugieran dicho cambio en la posición.** Esencialmente, la eliminación de un grupo funcional, como lo es $-CH(R^8)-$, representa un cambio significativo en las propiedades fisicoquímicas y en el ambiente electroquímico de la molécula. Por lo tanto, dicha acción, sin encontrarse sugerida en ninguna parte de D1, no se considera como un remplazo de rutina para la persona versada en la materia.

En vista de todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas del documento D1 de ninguna manera complementan los conocimientos de la persona versada en la materia para llegar a los compuestos de la invención, mucho más si se tiene en cuenta que dicho documento D1 no hace ninguna mención a compuestos que tengan un enlace directo entre el nitrógeno de la amina sustituyentes y el cicloalquilo del extremo terminal.

Frente a las anteriores consideraciones, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en el remplazo del enlace entre el nitrógeno del núcleo central y el cicloalquilo del extremo terminal y se evidencia el nivel inventivo de los compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina con actividad inhibitoria de LSD1 de las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud.**

Ahora bien, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D1, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el documento D1 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo o en la expectativa de obtener una mejoría o ventaja?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar los compuestos de D1 de manera que las estructuras resultantes comprendan compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina, y no otro tipo de modificación?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular modificación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro del documento D1, las cuales modifica de forma que permiten construir la materia reclamada por la las nuevas reivindicaciones 1 y 64 de la presente solicitud. Dichas acciones o modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente el cambio del enlazador asociado al núcleo central resuelve el problema técnico planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de las enseñanzas del documento D1 un compuesto derivado de (hetero)arilciclopropilamina, como el considerado en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dicho compuesto conservaría el efecto inhibitorio de LSD1, es claro que el documento D1 no puede de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los novedosos compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina con actividad inhibitoria de LSD1 y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que dichos compuestos de fórmula (I), los cuales son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento D1, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **246 a 261** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **64** reivindicaciones;

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

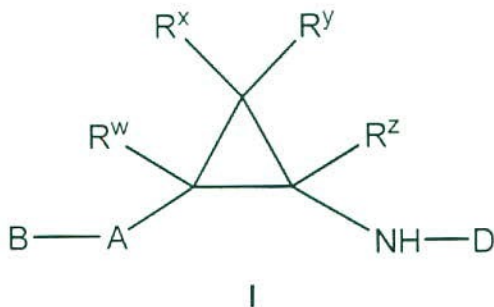


ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en donde:

A es fenilo, naftilo, piridilo, tiazolilo, o tiofenilo, en donde el fenilo, el naftilo, el piridilo, el tiazolilo o el tiofenilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno o -L-E;

E es fenilo, piridinilo, pirazolilo o indazolilo, en donde el fenilo, el piridinilo, el pirazolilo o el indazolilo no están o están sustituidos con un R^2 .

L es un enlace, -O-, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, donde los grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo de N o el átomo de O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂- comprendido en dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O-.

D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene uno sustituyente R^3 y además no está sustituido o está sustituido con un R^4 , y en donde el grupo cicloalquilo no está o está fusionado a un fenilo;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

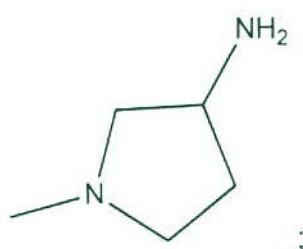
cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, piperazinilo, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, ciano, -NHSO₂R y alcoxi C₁₋₈, donde R es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-

cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, piperazin-1-il 2-piridilo o 6-amino-3-piridilo;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ o $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$;

R^4 es alquilo C_{1-4} ;

cada R^7 y cada R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} , o R^7 y R^8 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo N al que están unidos, morfolinilo o un grupo de fórmula



cada R^9 es hidrógeno;

cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} ; y

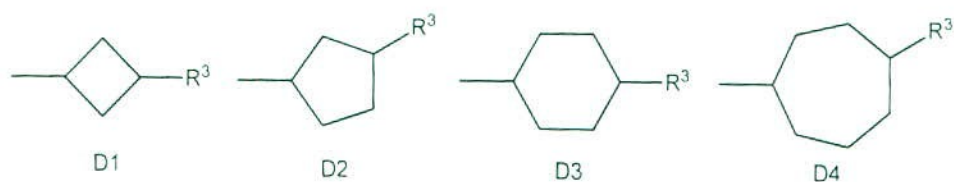
R^w se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo, y R^x , R^y y R^z es hidrógeno;

o una sal o solvato del mismo;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

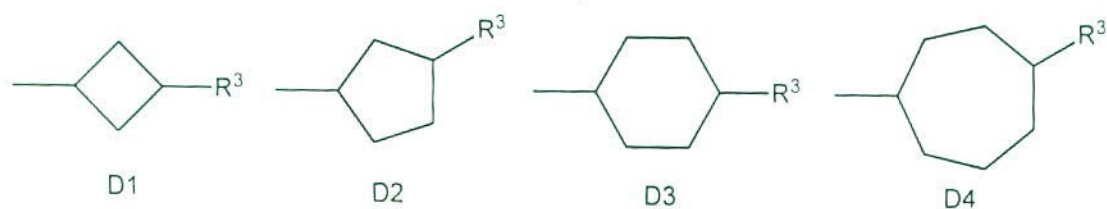
- 2 - ((2-fenilciclopropil)amino)cicloheptanol,
- 2 - ((2-fenilciclopropil)amino)ciclopentanol, y
- 2 - ((2-fenilciclopropil)amino)ciclohexanol.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D se selecciona de D1, D2, D3 y D4;



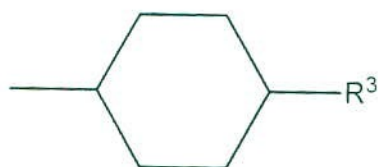
en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 no está o está sustituido con un R^4 ; en donde el anillo ciclobutilo mediante un solo átomo de carbono común a ambos anillos, y en donde el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 no está o está fusionado a un fenilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



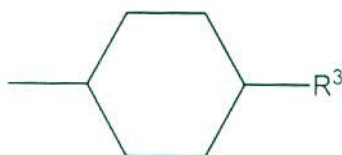
en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 no está o está sustituido con un R^4 .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está sustituido con un R^4 , y en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está fusionado a un fenilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es

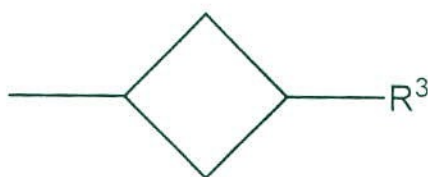


en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está sustituido con un R^4 .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es

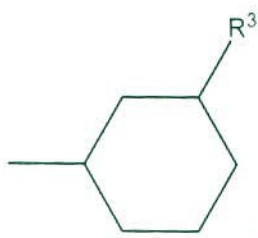


8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, en donde el dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 y además no está o está sustituido con un R^4 .
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, en donde el grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 .
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 8 o 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, 8 o 9, en donde el grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono que forma parte de D es un grupo ciclohexilo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D no está o está sustituido con un R^4 .

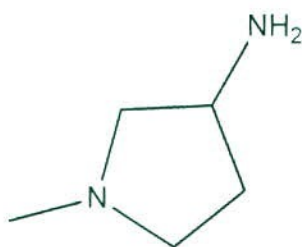
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está opcionalmente sustituido con un R^4 .

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 12 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, y $-CONR^7R^8$.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 12 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$ y $-alquileo\ C_{1-4}-NR^7R^8$.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 12 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 15 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde R^7 y R^8 cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 15 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 15 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde $-NR^7R^8$ es un grupo de la fórmula:



19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 18 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde A es fenilo, piridilo, tiazolilo, o tiofenilo, en donde el fenilo, el naftilo, el piridilo, el tiazolilo o el tiofenilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más R^1 .
20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 18 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde A es fenilo, piridilo o tiazolilo, en donde el fenilo, el piridilo o el tiazolilo no está o está sustituido con uno o más R^1 .
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en donde A es fenilo, 3-piridilo o 5-tiazolilo, en donde el fenilo, el 3-piridilo o el 5-tiazolilo no está o está sustituido con uno o más R^1 .
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en donde A es fenilo o 3-piridilo, en donde el fenilo o el 3-piridilo no está o está sustituido con uno o más R^1 .

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en donde A es fenilo no sustituido o sustituido con uno o más R^1 .
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en donde A es 3-piridilo no sustituido o sustituido con uno o más R^1 .
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en donde A es 5-tiazolilo no sustituido o sustituido con uno o más R^1 .
26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 18 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde A es naftilo no sustituido o sustituido con uno o más R^1 .
27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 26 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, en donde B es hidrógeno.
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en donde A está sustituido con 1 o 2 grupos R^1 .
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde A está sustituido con 1 grupo R^1 .
30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 26 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, en donde B es -L-E.
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o 30 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 o 30, en donde A no está sustituido con ningún R^1 .

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, 30 o 31 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 o 31, en donde L es un enlace.
33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 o 31 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 o 31, en donde L es $-\text{CH}_2-\text{O}-$ unido al anillo A a través del átomo de O comprendido en $-\text{CH}_2-\text{O}-$ y unido al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$ comprendido en $-\text{CH}_2-\text{O}-$.
34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 o 31 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 o 31, en donde L es $-\text{NH}-$ o L es $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ unido al anillo A a través del átomo de N comprendido en $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ y unido al anillo E a través del grupo $-\text{CH}_2-$ comprendido en $-\text{CH}_2-\text{NH}-$.
35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 a 34 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26 o 30 a 34, en donde E es fenilo que no está o está sustituido con uno o más R^2 .
36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, en donde E es fenilo.
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, en donde E es fenilo que está sustituido con un R^2 .
38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 a 34 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26 o 30 a 34, en donde E es piridinilo, pirazolilo o indazolilo.
39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, o 30 a 34 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26 o 30 a 34, en donde E es piridinilo, pirazolilo o indazolilo, en donde el piridinilo, el pirazolilo o el indazolilo está sustituido con un R^2 .

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, 30 a 35, 37 o 39 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 a 35, 37 o 39, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , ciano, $NHSO_2R$ y alcoxi C_{1-8} , donde R es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, piperazin-1-il, 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo.
41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 26, 30 a 35, 37 o 39 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 26, 30 a 35, 37 o 39, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-8} .
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde cada R^2 se selecciona independientemente de hidroxilo, halo y haloalquilo C_{1-8} .
43. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 42 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 42, en donde cada R^w , R^x , R^y y R^z es hidrógeno.
44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 42 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 42, en donde R^w se selecciona de fluoro y metilo, y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno.
45. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 42 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 42, en donde R^w es fluoro y cada R^x , R^y y R^z es hidrógeno.
46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 45 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 45, en donde los sustituyentes $-A-B$ y $-NH-D$ en el grupo ciclopropilo están en configuración *trans*.
47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona de:

N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(tiazol-5-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanol;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexanocarboxamida,
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)acetamida;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)metanosulfonamida;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 N1-((trans)-2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-ol;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida;
 N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-metil-N4-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-N4-metilciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;

N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 1-metil-N4-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(aminometil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,3-diamina;
 N1-((cis)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 terc-butil (4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)carbamato;
 1-etil-3-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)urea;
 4-morfolin-N-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina;
 N1-((trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-{2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(2-(4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)fenol;
 N1-(2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-metil-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(piridin-3-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiofen-2-il)fenol;

3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino) ciclopropil)tiazol-2-il)fenol;
 3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-5-
 metoxibenzonitrilo;
 5-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-il)-2-metilfenol;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-6-metoksi-[1,1-bifenil]-3-
 il)metanosulfonamida;
 N-(3-(5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)tiazol-2-il)fenil)-2-
 cianobencenosulfonamida
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)-amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-
 cianobencenosulfonamida;
 6-amino-N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-
 il)piridin-3-sulfonamida;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-
 1-sulfonamida;
 N1-((cis)-2-fluoro-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-il)bencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-
 diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(6-((3-metilbencil)amino)piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-
 diamina;
 3-((5-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)piridin-2-
 il)amino)benzonitrilo;
 N1-((trans)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(trifluormetil)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-metil-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;

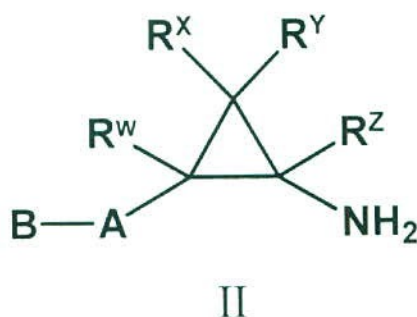
(cis)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(naftalen-2-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((cis)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida,
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((trans)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida;
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((cis)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida,
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((trans)-4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida,
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina; y sales y solvatos de los mismos.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.

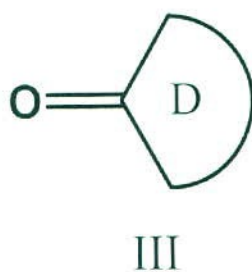
49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es 4-(aminometil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-metil-N4-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N-(4'-((trans)-2-((4-aminociclohexil)amino)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazin-1-sulfonamida, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.

63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 48, 53 o 56 a 62 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 48, 53 o 56 a 62, en donde el compuesto es un estereoisómero ópticamente activo.
64. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde A, B, R^W , R^X , R^Y , y R^Z tienen los significados definidos para el compuesto de la fórmula I en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



en donde D tiene el significado definido para el compuesto de la fórmula I en la reivindicación 1, y en donde el grupo R^3 en el anillo D no está o está protegido con un grupo protector, en presencia de un agente reductor, seguido por la eliminación de cualquier grupo protector que puede estar presente;

y en donde el agente reductor es un borohidruro.